

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,

please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

A 61 b, 5/05
H 27/00

JP

97P 3939

52

Deutsche Kl.: 30 a, 4/01
21 k9, 27/00

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 326 265

Aktenzeichen: P 23 26 265.9

Anmeldetag: 23. Mai 1973

Offenlegungstag: 19. Dezember 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Vorrichtung zum Überwachen des Blutglukosespiegels in einem lebenden Organismus

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Whittaker Corp., Los Angeles, Calif. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Licht, M., Dipl.-Ing.; Schmidt, R., Dr.;
Hansmann, A., Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Herrmann, S., Dipl.-Phys.;
Pat.-Anwälte, 8000 München und 7603 Oppenau

72

Als Erfinder benannt: Aisenberg, Sol, Dr., Natick; Chang, Kuo Wei, Dr.,
Lexington, Mass. (V.St.A.)

DT 2 326 265

WHITTAKER CORPORATION
10880 Wilshire Boulevard
Los Angeles, California 90024
V. St. A.

Vorrichtung zum Überwachen des Blutglukosespiegels
~~"Warnsystem zur Überwachung des Blutglukose-~~
~~spiegels und zugehöriges Meßverfahren"~~
in einem lebenden Organismus.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Systeme zur Überwachung des Glukosespiegels und insbesondere auf ein in den Körper einsetzbares Warnsystem zur Überwachung des Blutglukosespiegels und zur Messung und Einregulierung des Blutglukosespiegels von Diabetikern.

Es ist für Diabetiker von größter Wichtigkeit, während des ganzen Tages den Blutglukosespiegel auf, oder nahe normalen Werten zu halten. Diese Werte lassen sich einstellen durch geeignete Nahrungszusammenstellung, Insulineinspritzung, und körperliche Übungen. Um aber eine Überkompensation bzw.

409851/0423

- 1 -

* geändert gemäß Eingabe
eingegangen am 10.8.73

ein Unterschreiten des Normalwerts zu vermeiden, ist es für den Diabetiker wünschenswert, stets seinen Blutglukosespiegel zu kennen, sodaß er rechtzeitig geeignete Kompensationsmaßnahmen treffen kann.

Bisher konnten kontinuierliche Messungen des Blutglukosespiegels nur außerhalb des menschlichen Körpers vorgenommen werden. Bei diesen Messungen wird über eine Doppelkanüle Blut ständig von einer Vene abgenommen, mit Heparinlösung vermischt und an eine Dialyse-Zelle weitergeleitet. Die ausdialysierte Glukose wird mit einer ausreichenden Menge einer entsprechenden Verbindung, wie beispielsweise Glukoseoxydase, eine Mischung aus Glukoseoxydase-HVA-Peroxydase, oder Kaliumferrizyanid zur Reaktion gebracht. Die Glukosekonzentration wird dann festgestellt durch Spektrometrie, Polarimetrie, Fluoreszenz-Messungen, oder kolorimetrische Messungen, je nach Art des verwendeten Reagens. Die in dieser Weise durchgeführten Blutglukosemessungen sind zeitraubend und für einen ambulanten Diabetiker unangenehm.

Hauptziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein Warnsystem zur ständigen Überwachung des Glukosespiegels und zu dessen Messung und Einregulierung in Diabetikern zu schaffen.

Die Erfindung hat ferner zum Ziel, ein kompaktes, in den Körper einsetzbares, in sich geschlossenes System zu schaffen, das seine aus Messungen des Blutglukosespiegels erhaltenen Meßdaten ständig auf dem Wege drahtloser Fernübertragung

abgibt.

Die Erfindung hat ferner zum Ziel, ein System der oben genannten Art zu schaffen, das keine schädlichen Stoffe abgibt und in dem keine giftigen Chemikalien zur Reaktion mit der Blutglukose gebracht werden.

Ein wichtiges Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ist es dabei, daß das in den Körper einsetzbare Überwachungssystem einen äußerst geringen elektrischen Leistungsverbrauch hat.

Ein weiteres Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ist es, daß die in den Körper einsetzbare Vorrichtung nur sehr wenig Wärme entwickelt, und sehr wenig Glukose und Sauerstoff verbraucht.

Ein weiteres Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ist es, daß die in den Körper einsetzbare Vorrichtung leicht geeicht und nachgeeicht werden kann, um Wanderungs- und Alterungserscheinungen der Vorrichtung zu kompensieren.

Ein weiteres wesentliches Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ist es, daß die Vorrichtung unabhängig von Schwankungen des pH-Werts und des körpereigenen Sauerstoffgehalts arbeitet.

Die oben genannten Ziele werden durch ein erfindungsge-
mäßes Warnsystem zur Überwachung des Blutglukosespiegels erreicht, wobei ein Meß- und Fernübertragungssystem verwendet wird, das in einer kleinen, von einer Membran abgedeckten Kammer enthalten ist, in die körpereigene Flüssigkeit, Sauerstoff, und Glukose frei eindiffundieren können. Die in der

Kammer enthaltene Körperflüssigkeit ist stets im Gleichgewicht mit der extrazellulären Gewebeflüssigkeit, die ihrerseits fast ständig im Gleichgewicht mit der im Blut enthaltenen Glukose steht. In dieser Kammer ist eine Brennstoffzelle aus zwei Platinmohr-Elektroden (oder anderen mit einem Katalysator überzogenen Elektroden) angebracht, in der Glukose als Brennstoff und aufgelöster Sauerstoff als Oxydationsmittel verwendet werden. Der Betrieb der Brennstoffzelle ist im wesentlichen durch die Diffusion der Glukose bestimmt, sodaß der Ausgangsstrom der Brennstoffzelle der Glukosekonzentration in der Körperflüssigkeit proportional ist und damit direkt den Blutglukosespiegel anzeigt. Diese Information wird dann durch Fernübertragung an ein außerhalb des Körpers befindliches Empfangssystem weitergeleitet.

Die Vorrichtung zur Überwachung des Blutglukosespiegels kann direkt in den lebenden Körper eingesetzt werden, oder subkutan mit einer Injektionsnadel eingeführt werden. Das System läßt sich ferner als Warn- und Überwachungssystem außerhalb des Körpers verwenden.

Diese und weitere Ziele, Vorteile und Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der folgenden detaillierten Beschreibung einer vorzugsweisen Ausführungsform unter Bezugnahme auf die beigefügten Figuren.

Figur 1 ist eine schematische Darstellung der Brennstoffzelle für die eindiffundierte Glukose und des Fernübertragungssystems als Blockschaltbild.

409851/0423

Figur 2 ist eine Strom-Spannungskennlinie einer typischen Brennstoffzelle.

Figur 3 ist das Blockschaltbild des Systems zur Überwachung des Blutglukosespiegels.

Figur 4 ist schließlich ein teilweises schematisches Blockschaltbild der Kreise zur Steuerung und Alarmgabe und der Vorrichtungen zum Aufrechterhalten eines bestimmten Glukosespiegels im Blut des lebenden Körpers.

Erfindungsgemäß wird eine in den Körper einsetzbare, in Figur 1 mit 10 bezeichnete Brennstoffzelle benutzt, um eine elektrische Anzeige des Blutglukosespiegels im lebenden Körper zu erhalten. Vor der Beschreibung der Brennstoffzelle 10 ist eine kurze Behandlung der Betriebsweise einer Brennstoffzelle unter besonderer Berücksichtigung einer in einen lebenden Organismus arbeitenden Brennstoffzelle angebracht.

Eine Brennstoffzelle ist eine Vorrichtung zur Umwandlung elektrochemischer Energie und enthält eine sich nicht verbrauchende Anode, eine Kathode, einen Elektrolyten, und geeignete Steuervorrichtungen, um bestimmte Umgebungsbedingungen an der Anode und der aus einem Oxydationsmittel bestehenden Kathode aufrecht zu erhalten. Im Prinzip läßt sich jede Oxydations-Reduktions-Reaktion als Brennstoffzelle verwenden, doch hängt die Möglichkeit der praktischen Anwendung einer Reaktion hauptsächlich von der Reaktionsgeschwindigkeit ab. Die wirksamste und zugleich höchstentwickelte Brennstoffzelle ist der menschliche Körper, in dem Enzyme zur katalytischen

409851/0423

Steuerung der Oxydation von Nahrungsmitteln (Brennstoff) in einem Elektrolyten (Körperflüssigkeit oder Zellflüssigkeit) verwendet werden, wobei Energie erzeugt wird, die teilweise aus elektrischer Energie besteht. Durch Bereitstellung verschiedener aktiver Katalysatoren, wie beispielsweise Platin, Palladium oder Nickel, können in großen Mengen im menschlichen Körper enthaltene, Aldehyde (oder ähnliche Gruppen) umfassende Kohlenwasserstoffe (beispielsweise Glukose) bei niedrigen Temperaturen in einer Brennstoffzelle zur Erzeugung von Elektrizität aktiviert werden. Ein an der Elektrodenoberfläche vorhandener metallischer Katalysator fördert die Reaktion von Glukose mit Wasser, indem er Elektronen absorbiert und Wasserstoffionen abgibt. Diese mit dem Brennstoff angereicherte Elektrode stellt damit die Anode der Brennstoffzelle dar. Falls zusätzlich eine gleichartige, mit einem Katalysator überzogene Elektrode, der Sauerstoff zugeführt wird, in die gleiche Elektrolytlösung eingebracht wird, werden OH-Ionen abgegeben und eine Potentialdifferenz kann an den Elektroden nachgewiesen werden. Die mit Sauerstoff angereicherte Elektrode stellt natürlicherweise die Kathode der Brennstoffzelle dar, und die erzeugte Spannung ist im wesentlichen eine konstante Kenngröße des verwendeten Brennstoffmaterials. Der in den beide Elektroden verbindenden Leitungen fließende Strom hängt von der Konzentration des Brennstoffs in der Nähe der Anode ab. In dieser Betrachtungsweise kann im folgenden das Prinzip einer in den Körper eingesetzten Brenn-

409851/0423

stoffzelle zur Messung des Glukosespiegels in Körperflüssigkeit oder Blut erläutert werden.

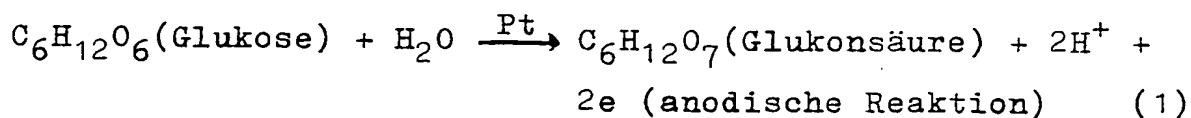
Einfaches Einsetzen zweier mit einem Katalysator überzogener Elektroden in den menschlichen Körper gibt jedoch kein elektrisches Ausgangssignal, da die Anordnung nicht asymmetrisch ist. Vorkehrungen müssen getroffen werden, um die Bedingungen in der Nähe der Elektroden abzuändern. Dies ist möglich durch Anbringung der Elektroden an verschiedenen Stellen im Körper, sodaß wahlweise bestimmte Umgebungsbedingungen für die Elektroden geschaffen werden. Obwohl auf diese Weise elektrische Energie erhalten werden kann, eignet sich ein derartiges System nicht zur Messung der Glukose-Konzentration. Die Überführung der Ionen in der porösen Elektrode und dem Elektrolyten begrenzt die Reaktionsgeschwindigkeit, und der Innenwiderstand der Zelle ist dementsprechend äußerst hoch.

Diese Schwierigkeit wird erfindungsgemäß überwunden durch Verwendung einer Brennstoffzelle, in der das elektrische Ausgangssignal der Zelle durch die Diffusion der Glukose begrenzt ist.

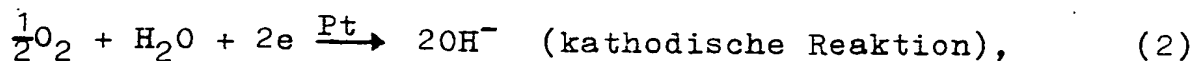
Das Bauprinzip der als Meßfühler verwendeten Glukose-Brennstoffzelle 10 und die zugeordnete Schaltung sind in Figur 1 dargestellt. Bei Brennstoffzelle 10 handelt es sich um eine durch die Diffusion gesteuerte Vorrichtung mit künstlichen Membranen und Überzugsmaterialien verschiedener Dicke und verschiedener Kenngrößen, um die Diffusionsgeschwindigkeit der Glukose gegenüber der des Sauerstoffs zu

verändern aufgrund verschiedener Molekülgrößen, Beweglichkeiten, oder Löslichkeiten in den die Membran und die Überzüge aufbauenden Materialien.

Brennstoffzelle 10 und die zugeordneten Kleinstschaltkreise 12 sind in einer Außenmembran 14 eingeschlossen, die aus einem der neuentwickelten inerten Membranmaterialien mit hoher Dialysegeschwindigkeit aufgebaut ist (beispielsweise Materialien, die von den Firmen Union Carbide, General Electric und DuPont entwickelt wurden). Diese Materialien erlauben die ungehinderte Übertragung von Sauerstoff, Glukose, und anderen Verbindungen ähnlicher Molekülgröße, verhindern aber die Diffusion großer, komplizierterer Makromoleküle, wie beispielsweise Proteine, Polysacharide, Cholesterole usw. Membran 14 schafft eine Kammer 16, in der zwei mit einem Katalysator überzogene Metallelektroden 18 und 20 in einem bestimmten Abstand voneinander angebracht sind. Dabei handelt es sich um eine Anode und eine Kathode; an diesen Elektroden finden die folgenden Reaktionen statt:



und



sodaß die Gesamtreaktion lautet:



Die großflächigere Kathode ist mit einer dünnen Schicht einer

409851/0423

künstlichen Membran 22 überzogen, die Wasser, Sauerstoff usw. durchläßt, jedoch der Diffusion von Glukose einen großen Widerstand entgegenstellt und damit als Sauerstoffelektrode wirkt. Die kleinere Anode 18 ist mit einer verhältnismäßig dicken Schicht eines porösen Kunststoffmaterials 24 überzogen, das die Diffusion von Glukose verhindert und den Katalysator (Platin) von Vergiftung und von mechanischer, chemischer und biologischer Einwirkung des menschlichen Körpers schützt. Die in der von der Membran geschaffenen Kammer 16 eingeschlossene Körperflüssigkeit stellt den Elektrolyt 26 für die Brennstoffzelle dar. Ein entsprechender Effekt wird auch durch eine Anionen oder Kationen austauschende Membran oder durch eine Kombination der beide Ionenarten austauschenden Membranen erreicht, die zwischen dem Brennstoff und der Sauerstoffelektrode eingesetzt werden und damit einen festen Elektrolyten und gleichzeitig eine Trennwand für die Halbzellen aus Brennstoff und Sauerstoff darstellen. Wenn beide Ionen austauschende Membranen gleichzeitig parallel angeordnet sind, ergibt sich ein verbesserter Betrieb der Zelle, Rauschen und Signalwanderungen werden verringert, und Schwierigkeiten, die sich aus der Ansammlung von Wasser oder dem Ausgehen von Brennmateriale in der Sauerstoff-Halbzelle ergeben, lassen sich damit vermeiden.

Vorzugsweise wird eine platinüberzogene Elektrode verwendet, die eine katalytische Wirkung für die Dehydrierung

der Aldehydgruppe in den Glukosemolekülen hat, die ihrerseits durch den Überzug 24 auf der Anode diffundiert sind und auf die Platinoberfläche aufschlagen. Die Anode ist damit die Glukoselektrode bzw. die Brennstoffelektrode. Da die Kathode bzw. Sauerstoffelektrode 20 größer ist und da Sauerstoff leichter ist und deshalb einen höheren Diffusionskoeffizienten hat, und da ferner die Diffusion von Glukose an die Anode unterbunden ist, kann die Menge der an der Kathode eintreffenden Sauerstoffmoleküle so eingestellt werden, daß stets mehr Sauerstoffmoleküle als auf der Anode auftreffende Glukosemoleküle vorhanden sind. Der von der Brennstoffzelle 10 abgegebene Strom ist damit proportional der Diffusion bzw. der Menge der ankommenden Glukosemoleküle. Dies bedeutet, daß der Strom der Glukose-Konzentration in der Körperflüssigkeit und damit der Glukose-Konzentration im Blut proportional ist.

Um eine Brennstoffzelle zu erhalten, deren Betrieb ausschließlich von der Glukose-Diffusion abhängt, muß ein ausreichender Sauerstoffvorrat bereitgestellt bleiben. Die folgende Bedingung muß stets für alle auftretenden Glukose-Konzentrationen erfüllt sein:

$$\frac{D_{oc} N_{oc} A_c}{\delta_c} > \frac{\Omega}{2} \cdot \frac{D_{ga} N_{ga} A_a}{\delta_a} \quad (4)$$

wobei Ω den effektiven sterischen Faktor der anodischen Reaktion bedeutet; A_α bezeichnet die Fläche der Elektrode α ;

409851/0423

N_β bedeutet die Dichte, ausgedrückt als Molekülzahl, der Teilchenart β in der Körperflüssigkeit; D_δ bezeichnet den Diffusionskoeffizienten für Molekülart δ , die durch die Oberflächenschicht der Elektrode α diffundiert; und δ_α bezeichnet die Dicke der Oberflächenschicht auf Elektrode α . Die Indices a, c, g und o kennzeichnen die Anode 18, die Kathode 20, Glukose und Sauerstoff.

Die normale Leerlaufspannung der Glukosebrennstoffzell beträgt 0.85 Volt und ist eine Konstante der durch Formel (3) beschriebenen Reaktion. Die Spannung kann mit bekannten elektrochemischen Konstanten berechnet werden und ist etwa gleich der Summe der theoretischen elektromotorischen Kraft, die sich aus den anodischen und kathodischen Reaktionen berechnet. Die Elektroden müssen nahe nebeneinander angebracht werden, sodaß die Diffusion der an den Elektroden erzeugten H^+ bzw. OH^- Ionen nicht die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Erzeugung elektrischer Energie begrenzt.

Die Klemmenspannung einer Brennstoffzelle hängt vom abgenommenen Strom ab und eine entsprechende Strom-Spannungskennlinie, die gewöhnlich als Polarisationskurve bezeichnet wird, ist in Figur 2 dargestellt. Da die Glukose-Konzentration nur dem von der Brennstoffzelle abgegebenen Ausgangsstrom proportional ist, muß Lastwiderstand 28 sehr klein sein, sodaß der Strom den am Endabschnitt der Polarisationskurve auftretenden Werten entspricht (d.h., in dem Bereich, in dem die Polarisationsspannung von der Glukose-Konzentration

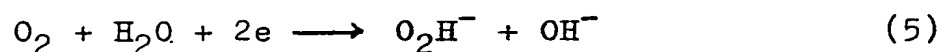
abhängt). Lastwiderstand 28 hat typischerweise Werte zwischen null und zehn Ohm.

Obwohl eine Platinmohr-Anode zweckmäßigerweise in der Glukose-Brennstoffzelle verwendet wird, lassen sich auch andere Übergangsmetalle der achten Gruppe des periodischen Systems als Brennstoffelektrode (bzw. Glukose-Elektrode) mit katalytischer Wirkung verwenden. Die in Frage kommenden Metalle (Palladium, Nickel und Platin) sind aktive Katalysatoren für heterogene Hydrierungs-Dehydrierungs-Reaktionen. Die katalytischen Eigenschaften dieser Elemente können durch ihre Aufnahmefähigkeit für Elektronen erklärt werden. Die katalytischen Eigenschaften beruhen ferner darauf, daß sich kovalente Bindungen mit den Brennstoffen über die d-Terme des Metalls während der elektrodischen Reaktion ergeben. Letztere Tatsache erklärt auch, daß Metalle, die nicht aus der Übergangsgruppe stammen, d.h. Metalle, deren d-Schalen völlig aufgefüllt sind, keine katalytische Wirkung aufweisen. Die begrenzte katalytische Wirksamkeit anderer Metalle, die nicht aus der achten Gruppe des periodischen Systems stammen, besonders der Metalle der Gruppe I_B (Gold, Silber, Kupfer usw.), wird d-s-Übergängen zugeschrieben, bei denen Leerstellen in der d-Schale geschaffen werden.

Nur verhältnismäßig wenige Katalysatoren sind als anodische Elektroden in Brennstoffzellen verwendbar, während eine größere Zahl von Katalysatoren für die kathodische Sauerstoffelektrode zur Verfügung steht. Im Gegensatz zur

409851/0423

katalytischen Wirksamkeit der Metalle der Gruppe I_B sind die Oxyde dieser Metalle Sauerstoffkatalysatoren mit einer Aktivität vergleichbar der der Metalle der achten Gruppe, wobei allerdings der Oxydations-Reduktions-Prozess in anderer Weise abläuft. Es wird angenommen, daß beim Reduktionsvorgang entweder Hydroxyl-Ionen (Gleichung (2)) oder ein Perhydroxyl-Ion und ein Hydroxyl-Ion entstehen:



Durch potentiometrische Messungen der Zeitabhängigkeit der Potentiale wurde festgestellt, daß die Reduktion an Platin sowohl in sauren als auch in basischen Elektrolyten gemäß Gleichung (2) verläuft. Platin als katalytisch wirksame Sauerstoffelektrode ist deshalb wegen der besseren Ausnützung des Sauerstoffs vorzuziehen.

Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß es zweckmäßiger sein kann, Metalle (oder Metalloxyde) wie Gold, Silber usw. als kathodischen Katalysator (Sauerstoffelektrode) zu verwenden, um die zur Erzeugung eines elektrischen Ausgangssignals notwendige Potentialasymmetrie zu schaffen. Diese Materialien sind zwar gute Sauerstoffelektroden mit katalytischer Wirkung, haben jedoch einen sehr geringen katalytischen Effekt im Falle von Glukose, wenn sie mit Platin, Palladium und Nickel verglichen werden. Die benötigte Asymmetrie läßt sich durch eine oder alle der folgenden Maßnahmen erreichen: 1) unterschiedliche Elektrodenflächen; 2) Steuerung

der Diffusionsgeschwindigkeiten durch verschiedene Oberflächenüberzüge; und 3) unterschiedliche Elektrodenmaterialien.

Zwar ist die Leerlaufspannung der Zelle im Gleichgewichtszustand unabhängig von der Glukose-Konzentration, doch hängt die Ladegeschwindigkeit der Zelle vom Glukose-Spiegel ab. Durch periodische Entladung der Zelle kann damit die Glukose-Konzentration auch durch Messung der Geschwindigkeit des Potentialanstiegs festgestellt werden. In anderen Betriebsformen der Brennstoffzelle kann der aus Glukose-Oxydation resultierende Temperaturanstieg gemessen werden, bzw. die durch Bildung von Glukonsäure erzeugte Änderung des pH-Werts, bzw. die Reduktion der Sauerstoff-Konzentration durch O_2 -Verbrauch, der sich durch die katalytische Wirkung der Elektroden ergibt, können gemessen werden.

Die in den Körper einpflanzbare Vorrichtung zur Überwachung des Glukose-Spiegels muß aus körperfremden Materialien aufgebaut werden, die auch bei langdauernder Berührung mit den unter der Haut gelegenen Teilen des menschlichen Körpers sich nicht zersetzen. Dabei dürfen diese Materialien keine Reizwirkung oder andere schädliche Wirkung auf ihre Umgebung ausüben. Die bei der Entwicklung von künstlichen Nieren, Lungen, Herzen und anderen Organen erzielten Fortschritte haben zu einigen neuen Materialien geführt, deren biologische Verträglichkeit zweifelsfrei nachgewiesen wurde. Bei diesen Materialien handelt es sich um die unter den Bezeichnungen "Silastic" und "Teflon" bekannten Verbindungen, um Silikon-

Kautschuke, Polyäthylen, Zellulose, halbdurchlässige hohle Fasern, Kollagene usw. Da diese Materialien im allgemeinen in verschiedenen Formen und mit verschiedener Durchlässigkeit und Porosität hergestellt werden können, sind sie für die Zwecke der vorliegenden Erfindung geeignet.

Der Ausgangsstrom der Brennstoffzelle 10 wird in einem Stromverstärker 30 mit niedrigem Eingangswiderstand verstärkt, der den der Diffusionsgeschwindigkeit der Glukose proportionalen Kurzschlußstrom mißt. Die Diffusionsgeschwindigkeit der Glukose ist ihrerseits der Glukose-Konzentration im Blut proportional. Der verstärkte Ausgangsstrom wird durch einen Strom-Frequenz-Umwandler 32 in eine bestimmte Frequenz umgewandelt. Die als diese Frequenz auftretende Information über den Blutglukosespiegel wird von Sender 34 an einen an anderer Stelle befindlichen Empfänger 36 abgestrahlt.

Figur 3 zeigt die Einzelheiten der Schaltung, die in dem in den Körper einpflanzbaren Warnsystem verwendet werden. Der von der als Glukose-Detektor wirkenden Brennstoffzelle 10 abgegebene Ausgangsstrom wird an Stromverstärker 30 angelegt. Das verstärkte Ausgangssignal des Verstärkers 30 wird zum Aufladen eines integrierenden Kondensators 38 verwendet, wobei Spannungen erreicht werden, die höher als die von der Brennstoffzelle 10 gelieferten Spannungen sind. Integrierender Kondensator 38 wird zusammen mit einem elektronischen Bauelement niedriger Leistung, beispielsweise einem Einflächen-

transistor 40, zur Erzeugung kurzer Impulse mit einer Frequenz von etwa 1 kHz verwendet. Da der Einflächentransistor nur Strom aufnimmt, wenn er Schaltungen durchführt, ist die Leistungsaufnahme der Schaltung äußerst gering. Die Schwingfrequenz des Transistors 40 ist direkt proportional dem von Brennstoffzelle 10 abgenommenen Strom. Durch Verwendung eines Strom-Frequenz-Umwandlers kann die den Blutglukosespiegel betreffende Information in eine Form umgesetzt werden, die sich sehr leicht an den Sender 36 übertragen läßt. Die Ausgangsimpulse des Oszillators 40 werden zur Auslösung eines regelbaren Silizium-Gleichrichters 42 mit Schaltwirkung verwendet, der einen auf etwa 1 MHz abgestimmten LC-Resonanzkreis 44 betreibt. Der stoßweise angeregte Resonanzkreis 44 erzeugt Impulse einer 1 MHz Schwingung mit einer Impulsfolgefrequenz von etwa 1 kHz. Der Ausgang des stoßweise erregten Resonanzkreises ist direkt an eine Hochfrequenz-Abstrahlplatte 46 angeschlossen.

Die Verwendung der Trägerfrequenz 1 MHz vergrößert den Übertragungsbereich außerhalb des Körpers und vereinfacht die Abstimmung des Empfängers, um den Einfluß von Störsignalen weitgehend zu reduzieren. Die Folgefrequenz der Hochfrequenzimpulse enthält die Information über die Glukosekonzentration. Die Verwendung kurzer Hochfrequenzimpulse mit einem Tastverhältnis von etwa 10 % oder weniger verringert die durchschnittliche Leistungsaufnahme des Hochfrequenzsenders, was eine Verkleinerung der Batterie bzw. eine

409851/0423

Verlängerung der Lebensdauer der Batterie bedeutet.

In der vorzugsweisen Ausführungsform wird im erfindungsgemäßen Fernübertragungssystem Impuls-Kodemodulation verwendet. Der Betrieb mit Impuls-Kodemodulation stellt jedoch nur eine mögliche Betriebsart dar, und andere Modulationsarten können zur Fernmessung der Information über den Glukose-Spiegel mit einem an anderer Stelle befindlichen Empfänger verwendet werden.

Die Impulsfolgefrequenz beträgt etwa 1, kHz bei normalen Glukose-Spiegelwerten; der Bereichsumfang wird durch einen Faktor ± 10 bestimmt. Oszillator 40 kann damit zwischen 100 Hz und 10 kHz arbeiten und hat einen Nominalwert von 1 kHz. Glukose-Spiegelwerte von ein Zehntel des Normalwerts bis zum Zehnfachen des Normalwerts können damit übertragen werden.

Die Genauigkeit des Systems bei Fernmessungen ist sehr hoch. Unter den ungünstigsten Bedingungen, denen eine Frequenz von 100 Hz entspricht, reicht der Empfang eines Signals während einer Sekunde aus, um eine Ablesegenauigkeit von \pm einer Zählung zu ergeben, was einer relativen Genauigkeit von ± 1 % entspricht. Die Genauigkeit des Systems bei höheren Impulsfolgefrequenzen ist bedeutend höher und überschreitet die tatsächlich zum Betrieb des Gesamtsystems erforderliche Genauigkeit. Es ergibt sich damit im Betrieb eine Reserve, während gleichzeitig die Elektronik des Systems kompakt ist und zuverlässig arbeitet.

Da Brennstoffzelle 10 und die zugeordneten, in Figur 3

dargestellten Bauelemente für die Fernmessung im menschlichen Körper eingepflanzt sind, muß die Möglichkeit einer Außenabstimmung der elektronischen Kreise im System ohne einen operativen Eingriff vorgesehen werden. Dies ist möglich durch Verwendung eines Trimmerpotentiometers 48, an dem eine kleine magnetische Stange 50 angebracht ist, die ihrerseits durch einen nicht dargestellten Dauermagneten von der Außenseite des Körpers her gedreht werden kann. Durch richtiges Anlegen des Dauermagneten und Drehung um die notwendige Anzahl von Drehungen kann das mehrgängige Potentiometer 48 eingestellt werden und die Eichpunkte des Fernmeßsystems können damit verändert werden. Am günstigsten ist es, dabei die Regelung des Verstärkungsgrads des Stromverstärkers 30 in der in Figur 3 dargestellten Weise vorzunehmen.

Elektrische Leistung kann in verschiedener Weise dem System zur Überwachung des Glukose-Spiegels zugeführt werden. Wie in Figur 3 dargestellt, kann elektrische Leistung von einer Innenbatterie 52 abgenommen werden. Bei Bedarf können Anschlüsse zum Nachladen der Batterie über eine magnetische Kupplung in der Haut angebracht werden. In diesem Fall wird eine magnetische Batterieladevorrichtung 54 in die in den Körper eingepflanzte Überwachungsvorrichtung eingebaut. Batterieladevorrichtung 54 erhält dabei über eine magnetische Kupplung Energie von einem äußeren Elektromagnet 56 zugeführt.

In der prinzipiellen Betriebsart, bei der der von Brennstoffzelle 10 abgegebene Strom im Stromverstärker 30 verstärkt

409851/0423

wird, im Oszillator 40 in eine bestimmte Frequenz umgewandelt wird, und zur stoßweisen Erregung eines LC-Resonanzkreises 44 verwendet wird, ist der durchschnittliche Leistungsverbrauch der Elektronik niedrig im Vergleich zur Hochfrequenz-Spitzenleistung, die von dem stoßweise angeregten Oszillator abgestrahlt wird. Diese Verhältnisse ergeben sich aus der periodischen Entladung der in einem Kondensator gespeicherten Energie in Resonanzkreis 44. Die hohe Hochfrequenzleistung wird dabei nur während etwa 10-20 Mikrosekunden erzeugt. Wegen des niedrigen Tastverhältnisses des Oszillators ist die durchschnittliche Leistungsaufnahme im Vergleich zur abgestrahlten Hochfrequenzenergie gering.

Nimmt man an, daß die Hochfrequenz-Abstrahlplatte 46 sich in einem Abstand von etwa 3 m vom Empfänger 36 befindet (Figur 4), und daß die normale Reichweite eines Senders im Leistungsbereich einiger Milliwatt etwa 3 m beträgt, so ergibt sich, daß der stoßweise erregte Oszillator 44 die gewünschte Reichweite von 3 m hat, dabei aber nur Spitzenleistungen von 10 Milliwatt oder Durchschnittsleistungen von 1 Milliwatt in seinem Stromverbrauch aufweist, sogar wenn der Wirkungsgrad des Oszillators als äußerst niedrig angenommen wird. Da die Leistungsaufnahme eines Einflächentransistors vernachlässigbar klein ist außer in den kurzen Zeitabschnitten, in denen der Transistor als Stromschalter wirkt und die im Kondensator gespeicherte Ladung in den LC-Resonanzkreis überführt, stellt Verstärker 30 den Hauptver-

braucher dar. Bei Verwendung normaler handelsüblicher integrierter Schaltungen kann der Stromverstärker auf eine durchschnittliche Leistungsabgabe von etwa 5 Milliwatt ausgelegt werden. Die Elektronik zur Aufnahme, Verarbeitung und Übertragung der Information des den Glukose-Spiegel überwachenden Systems hat damit einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 10 Milliwatt, wobei die entsprechenden Tastverhältnisse und die ständige Aussendung der mit 1 Kiloherzt modulierten Trägerwelle in Betracht gezogen sind.

Die Leistungsaufnahme kann weiter reduziert werden durch zeitweilig aussetzende Fernübertragung der Glukose-Spiegelwerte. Erreichen läßt sich dies durch einen verhältnismäßig einfachen Zeitmarkengeber 58 mit einem Einflächentransistor. Zu dieser Einheit gehören ein 15-Minuten-Zeitmarkengeber 60 mit Schalttransistor, ein 5-Sekunden-Zeitmarkengeber 62, eine normalerweise abgeschaltete Flip-Flop-Stufe 64, und ein Schalter 66 mit einem Feldtransistor. Der Zeitmarkengeber schaltet die Meß- und Verstärkerkreise und die der Fernübertragung dienenden Kreise einmal alle 15 Minuten an. Wenn das Fernmeßsystem alle 15 Minuten einmal etwa 5 Sekunden lang in Betrieb genommen wird, so entspricht dies einem Tastverhältnis von 1:180, wodurch die durchschnittliche Leistungsaufnahme um den Faktor 180 reduziert ist. Zwar bedeutet die Verwendung der zusätzlichen Elektronik eine geringe Leistungserhöhung, doch selbst wenn dies zu einer Verdopplung der durchschnittlichen Leistungsaufnahme führen sollte, ergibt sich eine

409851/0423

Gesamteinsparung durch eine mindestens 90-fache Reduktion der Leistungsaufnahme. Dies ist gleichbedeutend mit einer fast 100-fachen Verringerung der Batteriebelastung bzw. einer 100-fachen Erhöhung der Lebensdauer der Batterie 52, vorausgesetzt, daß die Lagerbeständigkeit der Batterie nicht die Hauptbegrenzung in diesen Betrachtungen darstellt.

Unter bestimmten Bedingungen kann es zweckmäßig sein, durch geeignete, von Hand bedienbare Mittel den Zeitmarkengeber 58 unwirksam machen zu können. Dies läßt sich erzielen durch ein magnetisch betätigtes Zungenrelais 68, das den 15-Minuten-Zeitmarkengeber 60 überbrückt und die normalerweise abgeschaltete Flip-Flop-Stufe betätigt. Wenn Flip-Flop-Stufe 64 im eingeschalteten Zustand ist, wird Schalter 66 mit dem Feldtransistor in den leitenden Zustand überführt, wodurch die Batterie 52 mit der Versorgungssammelleitung 70 verbunden wird.

Figur 4 zeigt als teilweises Blockschaltbild den äußeren Abschnitt des Warnsystems zur Überwachung des Glukosespiegels gemäß vorliegender Erfindung. Die von Abstrahlplatte 46 (Figur 3) abgestrahlte Hochfrequenzenergie wird von Empfänger 36 empfangen. Die Modulationsfrequenz wird vom modulierten Hochfrequenzträger durch eine Trennstufe 72 abgetrennt und durch Umsetzerstufe 74 in eine Spannung umgewandelt. Die von Umsetzerstufe 74 abgegebene Spannung stellt den Blutglukose-Spiegel im lebenden Organismus als elektrisches Signal dar. Diese Spannung wird dann der Spannungsvergleichs-

stufe 76 zugeführt, die die Eingangsspannung mit einer anderen Spannung oder mit einem Spannungsbereich vergleicht, wobei letztere Spannungswerte normalen oder gewünschten Blutzuckerkonzentrationen äquivalent sind.

In der vorzugsweisen Ausführungsform werden ferner zwei abstimmbare Bezugsspannungen 78 und 80 der Spannungsvergleichsstufe zugeführt. Diese beiden Bezugsspannungen definieren den annehmbaren Spannungsbereich für Vergleichsstufe 76. Falls die Ausgangsspannung des Frequenz-Spannungs-Umwandlers (die mit der Konzentration der Blutglukose im lebenden Organismus in Beziehung steht) innerhalb des von den beiden Bezugsspannungen definierten Spannungsbereichs fällt, erzeugt die Spannungsvergleichsstufe kein Ausgangssignal. Normalerweise werden die beiden Bezugsspannungen so gewählt, daß sie den Punkten entsprechen, an denen Glukose oder Insulin dem Organismus zugeführt werden müssen, um die Blutzuckerkonzentration auf normalen Werten zu halten. Für die Zwecke der Beschreibung genügt es die relativen Bezugsspannungen als positive Spannungen zu betrachten, wobei die der Glukosekonzentration entsprechende Spannung den positiveren Wert hat. Falls die Ausgangsspannung des Frequenz-Spannungs-Umwandlers 74 die Bezugsspannung der Glukosekonzentration übersteigt, liefert die Spannungsvergleichsstufe ein Glukose-Ausgangssignal in Leitung 82. Falls andererseits die Ausgangsspannung der Umwandlerstufe unter die dem Insulin entsprechende Bezugsspannung fällt, erzeugt die Spannungsvergleichs-

stufe ein Insulin-Ausgangssignal in Leitung 84. Die Ausgangsleitungen der Spannungsvergleichsstufe sind an ein ODER-Gatter 86 angeschlossen, das seinerseits eine geeignete Alarmvorrichtung 88 betätigen kann. Verschiedene Alarmvorrichtungen mit optischen, akustischen und/oder anderen Wahrnehmungsreize erzeugenden Signalmitteln können den Benutzer des Systems auf den Zustand seines Blutzuckerspiegels aufmerksam machen. Die Alarmvorrichtung wird ausgelöst, sobald die Ausgangsspannung des Frequenz-Spannungs-Umwandlers außerhalb des normalen Spannungsbereichs liegt, der durch die Eingangsbezugsspannungen für Glukose und Insulin festgelegt ist.

Die Glukose und Insulin entsprechenden Ausgangssignale der Spannungsvergleichsstufe können zur Auslösung entsprechender elektrisch betätigter Ventile 90 bzw. 92 verwendet werden. Diese Ventile steuern den Fluß von Glukose bzw. Insulin aus den entsprechenden Vorratsbehältern 94 und 96 an den überwachten Organismus, sodaß insgesamt ein geschlossenes System entsteht. Die Vorratsbehälter für Insulin und Glukose und das zugehörige Verteilersystem können auch am Körper angebracht werden, wobei das verstärkte Signal der Glukose-Brennstoffzelle direkt der Spannungsvergleichsstufe zur Betätigung der entsprechenden Ventile zugeführt werden kann.

In elektrochemischen Meßfühlern nimmt die Aktivität einer platinüberzogenen Oberfläche im Laufe der Zeit ab, was eine Einbuße an Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit des

Ausgangssignals bedeutet. Die katalytische Elektrode des vorliegenden Glukose-Fühlers kann zur Wiederherstellung ihrer Aktivität regeneriert werden, sodaß Nacheichungen nach dem Einpflanzen in den Körper nur selten oder überhaupt nicht notwendig sind. Zur Regeneration werden kurzzeitig negative und positive Spannungsimpulse angelegt, die eine hochaktive, oxydfreie Brennstoffzellenanode ergeben.

Während des Betriebs der als Glukose-Fühler verwendeten Brennstoffzelle kann die Platinoberfläche der Anode sich allmählich durch Oxydation der Außenoberfläche verschlechtern. Die dabei entstehenden Oxyde blockieren die Oxydation der Glukose und verringern die an der Anode verfügbare Fläche zur Oxydation der Glukose. Wenn außerdem Oxyde auf der Anodenoberfläche vorhanden sind, wird ein Teil der an der Anode zur Oxydation angelieferten Glukose bei der chemischen Reduktion des Oxydfilms verloren, sodaß nicht die gesamte vorhandene Glukosemenge infolge mangelnder Elektronenabgabe an die Anode beim Reduktionsprozeß erfaßt wird.

Die sich daraus ergebenden Fehler lassen sich vermeiden durch Regeneration der platinüberzogenen Elektrode entsprechend der elektrochemischen Impulstechnik, die im US-Patent 3 509 034 vom 28. April 1970 unter dem Titel "Pulse-Activated Polarographic Hydrogen Detector" beschrieben wurde. Die Anode wird dabei vorübergehend zur Kathode gemacht, wobei statt Sauerstoff Wasserstoff entwickelt wird. Zum Regenerationspro-

409851/0423

zeß wird eine nicht dargestellte Vorspannungselektrode verwendet. Bei den Spannungsimpulsen handelt es sich um kurze Rechteckimpulse, die in Abständen von 20 Sekunden erzeugt werden. Die anodische-kathodische Polarisationsfolge wird etwa dreimal zum Ablauf gebracht und stets mit dem kathodischen Teil abgeschlossen, wobei die Platinoxid-Oberfläche zu einer hochaktiven, unregelmäßigen Platinoberfläche reduziert wird.

Aus der obigen Beschreibung folgt, daß der Meßfühler und das Überwachungssystem gemäß vorliegender Erfindung eine genaue Bestimmung des Glukose-Spiegels in vivo zulassen, wobei die als Meßfühler wirkende Brennstoffzelle direkt in den Körper eingepflanzt wird, oder subkutan angeschlossen wird, oder in vitro verwendet wird.

Aus der Beschreibung der vorzugsweisen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es dem Fachmann ersichtlich, daß zahlreiche Abänderungen im Rahmen der Erfindung vorgenommen werden können, deren Umfang ausschließlich durch die folgenden Patentansprüche definiert ist.

2326265

P 23 26 265.9
Whittaker Corporation

26.

Patentanwälte
Licht · Dr. Schmidt
Hansmann · Herrmann
8 MONCHEN 2 · Theresienstr. 33

10. August 1973
He/uv

P A T E N T A N S P R Ü C H E

eingegangen am 10.8.73

1. Vorrichtung zum Überwachen des Blutglukose-Spiegels in einem lebenden Organismus, gekennzeichnet durch eine in den lebenden Organismus einpflanzbare Brennstoffzelle, deren Ausgangsstrom nach Einpflanzung in den lebenden Organismus proportional zur Glukosekonzentration im Blut ist, und durch eine Umsetzereinrichtung (32) zum Umsetzen des Ausgangsstromes der Brennstoffzelle in ein charakteristisches elektrisches Signal.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine auf das charakteristische elektrische Signal ansprechende Alarmeinrichtung (88), die ein Alarmsignal erzeugt, wenn das elektrische Signal von einem bestimmten Wert abweicht.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Signalerzeugungseinrichtung (76) die bei Abweichen des charakteristischen elektrischen Signals von einem vorgegebenen Sollwert in der einen Richtung ein Glukosesteuersignal und in der anderen Richtung ein Insulinsteuersignal liefert, ein auf das Glukosesteuersignal ansprechendes Ventil (90) zur Steuerung der zuvor von flüssiger Glukose von einem Glukosevorrat zum lebenden Organismus und ein

409851/0423

auf das Insulinsteuersignal ansprechendes Ventil (92) zur Steuerung der zuvor von flüssigem Insulin von einem Insulin-vorrat zum lebenden Organismus.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Brennstoffzelle (10) eine Kammer (16) aufweist, die von einer für körpereigenes Wasser, Sauerstoff und Glukose durchlässigen Membran umschlossen ist und in der eine mit einem Katalysator überzogene Anode und im Abstand davon eine mit einem Katalysator überzogene Kathode angeordnet sind, mittels zur Begrenzung der Glukosediffusion in der Brennstoffzelle vorgesehen und zwischen Kathode und Anode ein Lastwiderstand (28) geschaltet ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine auf das charakteristische elektrische Signal ansprechende Einrichtung zur Erzeugung eines Insulinsteuersignales bei Abweichung des charakteristischen elektrischen Signales von einem vorgegebenen Sollwert und durch ein durch das Insulinsteuersignal ansteuerbares Ventil (92) zur Steuerung der Zufuhr von Insulin von einem flüssigen Insulinvorrat zum lebenden Organismus.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Raum zwischen Anode (18) und Kathode (20) der Brennstoffzelle (10) mit Elektrolyt (26) gefüllt ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Anode (18) flächenmäßig kleiner ist als die Kathode (20).

8. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß an der Anode (18) die Eindiffusion von Glukose verhindernde Mittel vorgesehen sind.

9. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß an der Kathode (20) die Eindiffusion von Glukose verhindernde Mittel vorgesehen sind, die einen verhältnismäßig ungehinderten Durchgang von Wasser, Ionen und Sauerstoff gewährleisten, und die Kathode als Sauerstoffelektrode vorgesehen ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Kathode (20) und Anode (18) aus unterschiedlichem Material bestehen.

11. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator für die Anode (18) Platin vorgesehen ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator für die Kathode (20) Platin vorgesehen ist.

29
Leerseite

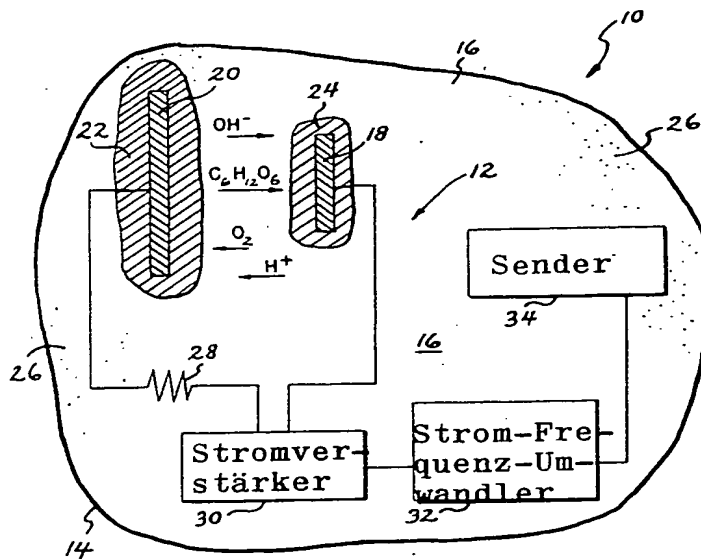
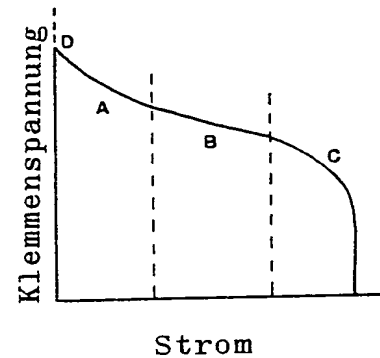


FIG. 1



- A - Aktivierungspolaris
 B - Ohmsche Polarisation
 C - Konzentrationspolaris
 D - Leerlaufspannung

FIG. 2

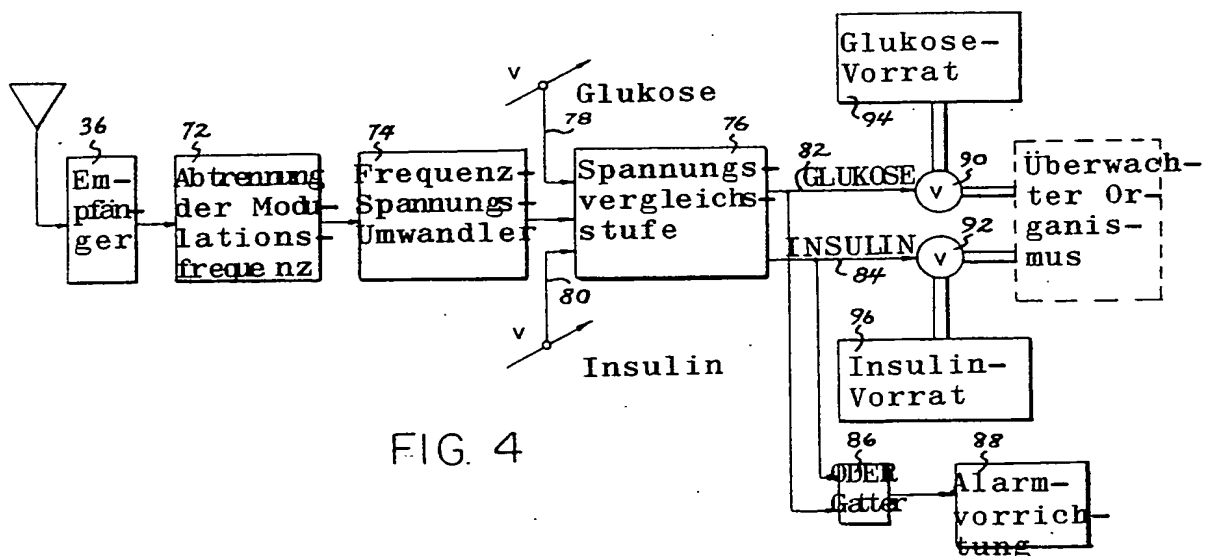


FIG. 4

409851/0423

